

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **63233992 A**(43) Date of publication of application: **29.09.88**

(51) Int. Cl.

**C07F 9/58**  
**A61K 31/675**  
**A61K 31/675**  
**A61K 31/675**  
**A61K 31/675**

(21) Application number: **62010230**(22) Date of filing: **20.01.87**

(30) Priority: **23.01.86 JP 61 12755**  
**25.11.86 JP 61280159**

(71) Applicant: **NISSAN CHEM IND LTD**

(72) Inventor: **SETO KIYOTOMO**  
**SAKOTA RYOZO**  
**TANAKA SAKUYA**  
**SAKAI TOSHINORI**  
**MASUDA YUKINORI**

(54) **DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONIC ACID**  
**CYCLIC ESTERS**

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&amp;Japio

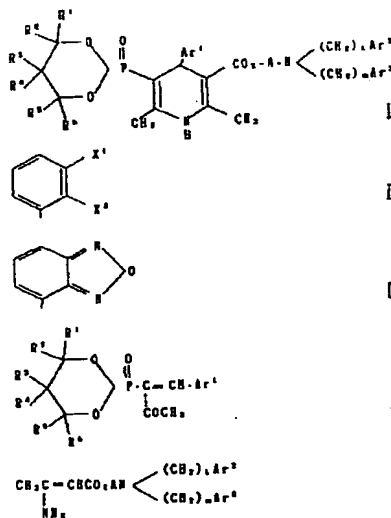
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [Ar<sup>1</sup> is group of formula II (X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are H, nitro, Cl or trifluoromethyl) or formula III; R<sup>1</sup>WR<sup>6</sup> are H or 1W3C alkyl; A is 1W6C alkylene; Ar<sup>2</sup> and Ar<sup>3</sup> are (substituted)phenyl; l and m are 0W3], its salt and their solvates.

EXAMPLE: 5-( 2,2-Dimethylpropylene-dioxy-phosphinyl )-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-carboxylic acid 2-(N,N-diphenyl)-aminoethyl ester.

USE: Remedy for circulatory diseases such as stenocardia, cerebral circulation disorder and hypertension.

PREPARATION: An  $\alpha$ -acetylstyryl-phosphonate derivative of formula IV is made to react with a 3-aminocrotonic acid derivative of formula V in an inert solvent (e.g. methanol) preferably at 60W140°C for 5W20hr.



## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-233992

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>C 07 F 9/58  
A 61 K 31/675

識別記号

A B Q  
A B R

庁内整理番号

A-6917-4H

⑬ 公開 昭和63年(1988)9月29日

7431-4C ※審査請求 未請求 発明の数 3 (全13頁)

⑭ 発明の名称 ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステル類

⑯ 特 願 昭62-10230

⑰ 出 願 昭62(1987)1月20日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)1月23日 ⑲ 日本(J P) ⑳ 特願 昭61-12755

㉑ 発 明 者 瀬 戸 浄 智 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉒ 発 明 者 迫 田 良 三 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉓ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

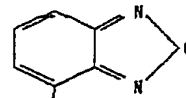
㉔ 発 明 者 坂 井 俊 則 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

㉕ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1  
最終頁に続く

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸環状エステル類



を意味し；

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  は水素原子と炭素数1~3個のアルキル基の中から任意に選択されたものを意味し；

A は分岐してもよい  $C_1 \sim C_6$  のアルキレンを意味し；

$Ar^2, Ar^3$  はお互いに同一または異なり、アルキル基、アルコキシ基によって置換されていてもよいフェニル基を意味し；

$l, m$  は0~3の整数値を意味する)

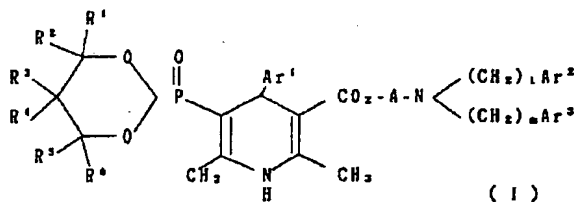
で表わされる化合物およびその薬理的に許容される塩およびこれらの溶媒和物

(2) 上記一般式(1)において  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  が水素原子またはメチル基である特許請求の範囲第(1)項に記載された化合物。

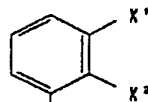
(3) 上記一般式(1)において  $Ar^2, Ar^3$  がフェニル基である特許請求の範囲第(1)項または第(2)

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式(1)



(1)

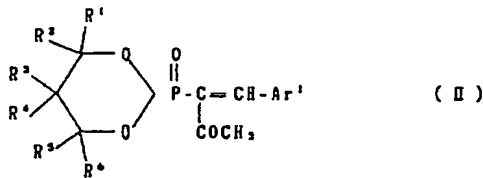
〔式中  $Ar^1$  は

(式中、 $X^1$  および  $X^2$  はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、塩素原子、またはトリフルオロメチル基を意味する)

を意味するか、

項に記載された化合物。

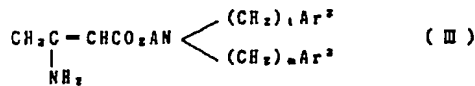
(4) 一般式(II)



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  および  $Ar^1$  は、特許請求の範囲第(1)項記載の一般式(1)の説明と同じ意味である)

で表わされる化合物と

一般式(III)

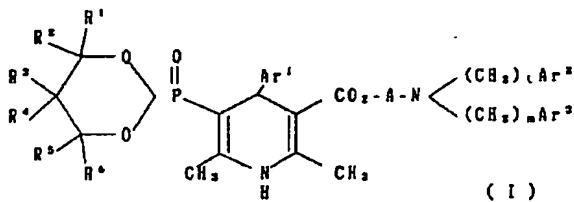


(式中、 $Ar^2$ ,  $Ar^3$ ,  $A$ ,  $l$  および  $m$  は特許請求の範囲第(1)項記載の一般式(1)の説明と同じ意味である)

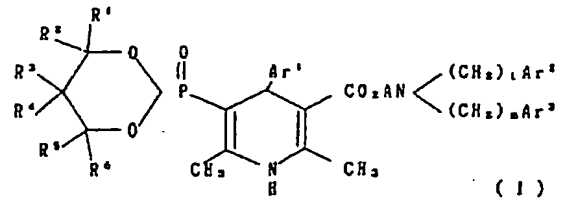
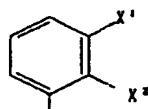
で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式(1)

-3,5-ジカルボキシレート(一般名:ニフェジピン)や、2-(N-ベンジル-N-メチル)アミノエチル 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-5-メトキシカルボニル-3-カルボキシレート(一般名:ニカルジピン)などが臨床的に広く利用されている。しかしこれらの薬剤は、血圧低下による反射性の頻脈があらわれたり、また作用時間が短いなどいくつかの欠点を有している。

本発明者らは、狭心症、脳血行障害、高血圧などの循環器系疾病改善作用を有する新規な化合物を探索した結果、一般式(1)



[式中  $Ar^1$  は



(式中、 $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $l$  および  $m$  は上記説明と同じ意味である)と表わされる化合物の製法。

(5) 特許請求の範囲第(1)項に記載された化合物を含有することを特徴とする血管拡張剤。

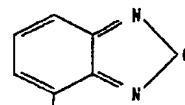
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は狭心症、脳血行障害、高血圧などの循環器系疾病の改善に有効な新しいタイプの1,4-ジヒドロピリジン誘導体に関する。

従来から1,4-ジヒドロピリジン誘導体には、強い血管拡張作用があるため、狭心症、脳血行障害、高血圧などの循環器系疾病を改善することが知られている。特にジメチル 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン

(式中、 $X^1$ ,  $X^2$  はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、塩素原子またはトリフルオロメチル基を意味する)

を意味するか、



を意味し;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  は水素原子と炭素数1~3個のアルキル基の中から任意に選択されたものを意味し;

$A$  は分岐してもよいC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキレンを意味し;

$Ar^2$ ,  $Ar^3$  はお互いに同一または異なり、アルキル基、アルコキシ基によって置換されていてもよいフェニル基を意味し;

$l$ ,  $m$  は0~3の整数値を意味する)

で表わされる化合物およびその薬理的に許容される塩に優れた降圧作用を有することを見い出して本発明を完成した。

一般式 (I) で表わされる化合物は1個以上の不飽和炭素原子を有するが、本発明はこれらの光学異性体の全てを包含する。

一般式 (I) の各置換基について更に説明する。

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  および  $R^6$  の例としては、水素原子、メチル、エチル、 $n$ -プロピルまたはイソプロピルがあり、就中、水素原子またはメチルが好ましい。一般式 (I) 中の  $-C(R^1)(R^2)-C(R^3)(R^4)-C(R^5)(R^6)-$  の好ましい例としては、

$-C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)CH_2-$  と  $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$  が挙げられる。

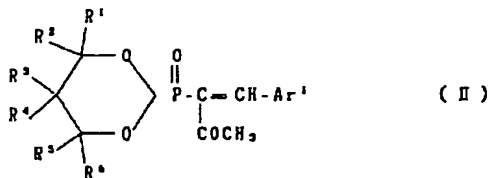
一般式 (I) 中の  $X^1$ ,  $X^2$  の好ましい例としては、水素原子、ニトロ基と塩素原子が挙げられる。更に好ましい例として、 $X^1 = NO_2$ ,  $X^2 = H$  と  $X^1 = X^2 = Cl$  の組み合わせがある。

一般式 (I) 中の A の例としては、

$-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2-$  と  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$  が挙げられ、

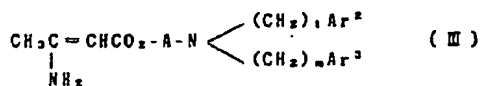
発明化合物に関わる具体的な事項については一切記載されていない。また、該特許中に具体的に記載された化合物と比較すると、本発明化合物はきわめて強力な降圧活性を有し、また作用の持続も長いという臨床的に優れた性質を有している。また、高い利尿活性を示した（後記の試験例参照）。

本発明化合物は一般式 (II)



(式中  $Ar^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  および  $R^6$

は上記一般式 (I) の説明と同じ意味である) で表わされる  $\alpha$ -アセチルスチルホスホネート誘導体と一般式 (III)

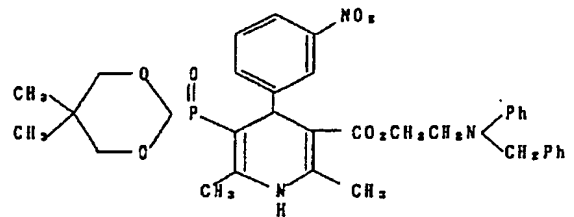


好ましい A の例としては  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$  と  $-CH(CH_3)CH_2-$  が挙げられる。

$Ar^1$ ,  $Ar^2$  の例としては、フェニル基、アルキルフェニル基、アルコキシフェニル基が挙げられ、好ましい例としてはフェニル基、メトキシフェニル基が挙げられる。

$\ell$ ,  $m$  の好ましい組み合わせとしては、 $\ell = 0$ ,  $m = 0$ ;  $\ell = 0$ ,  $m = 1$  と  $\ell = 1$ ,  $m = 1$  の例がある。

一般式 (I) によって示される化合物のうち、特に好ましいものとして、

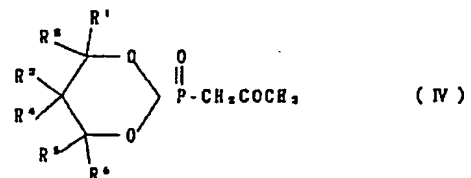


が挙げられる。

本発明化合物は特開昭60-69089の極めて広範なクレームの中に含まれるが、該特許の中には、本

(式中、 $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , A,  $\ell$  および  $m$  は上記一般式 (I) の説明と同じ意味である)

で表わされる 9-アミノクロトン酸誘導体を適当な不活性溶媒中で反応させて合成することができる。化合物 (II) は一般式 (IV)



(式中  $R^1 \sim R^6$  は上記説明と同じ意味である) で表わされるアセトニルホスホネート誘導体と一般式  $Ar^1CHO$  ( $Ar^1$  は上記説明と同じ意味である) で表わされる芳香族アルデヒド誘導体との反応から得ることができ、反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

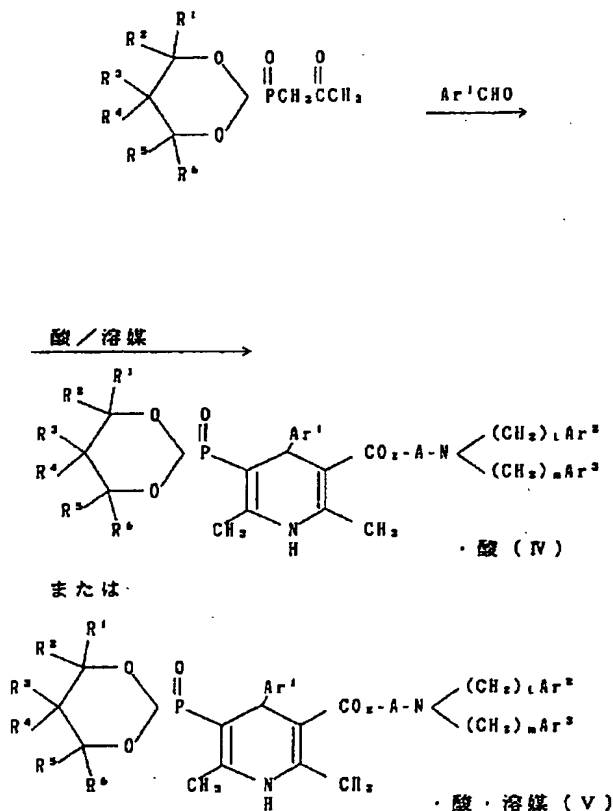
不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THFなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン

などの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンズニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMSOやスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロラクトンなどのエステル系溶媒の他にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温～200℃の間、好ましくは60～140℃の間で、1時間～100時間、好ましくは5時間～20時間加温することによって行われる。

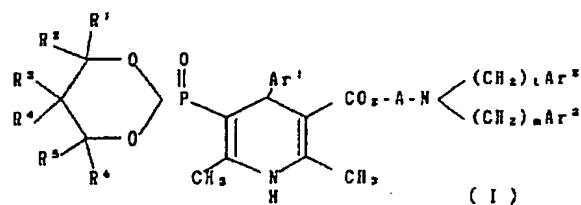
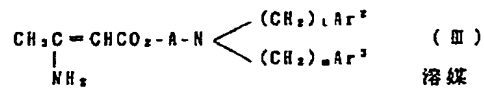
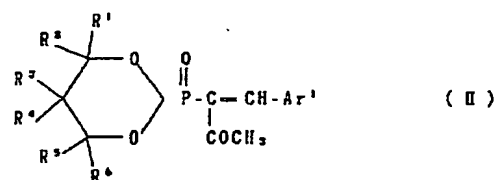
上述の反応の工程を下記のスキーム1に示した。

スキーム1

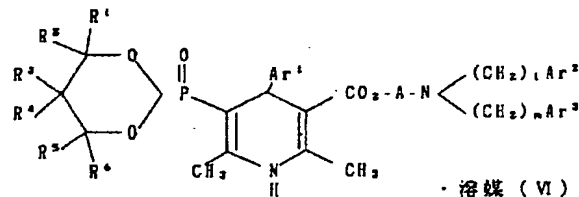


(スキーム中のR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, l, mおよびAは上述の一般式(I)の説明と同意味である。)

生成する一般式(I)の化合物は、用いる溶媒の種類と生成する一般式(I)の化合物の種類によって、一般式(VI)の溶媒和物として生成する



または



ことがある。(実施例25を参照)

一般式(IV)の塩は、一般式(I)または一般式(VI)の化合物を、不活性溶媒の存在下、酸と反応させることにより生成する。用いられる酸の例としては、薬理学的に許容される酸例えば塩酸、硫酸、硝酸、コハク酸または乳酸等が挙げられる。ただし、式Iの化合物の精製を許容するために、他の強酸類例えば臭化水素、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸を使用することもある。

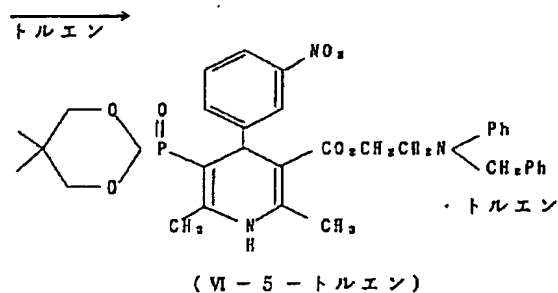
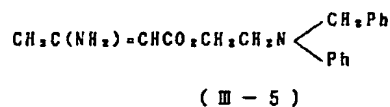
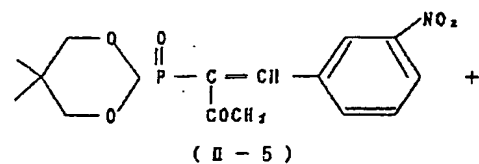
一般式(I)の化合物の種類と塩を生成する時の反応溶媒の種類によって、一般式(IV)の塩に換えて、一般式(V)の塩・溶媒和物を生成することもある。(実施例26を参照)

前述したように、一般式(VI)の化合物は、一般式(I)の化合物の溶媒和物であり、溶媒和する溶媒の例としては、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。キシレン類も付加溶媒として予測される。

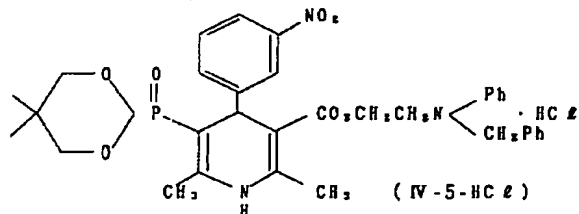
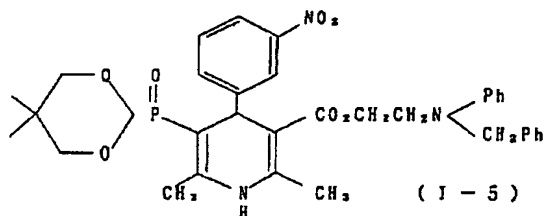
## スキーム 2

スキーム 2 に示された式 VI-5-トルエンの溶媒和物は、式 II-5 の化合物と式 III-5 の化合物のトルエン中の反応によって合成され、析出する。式 VI-5-トルエンは、式 I-1 の化合物（下記の式を参照）1 モルに対するトルエン 1 モルの溶媒和物である。この溶媒和物のトルエン中の溶解度は 20℃ で約 0.02% と著しく低く、トルエン反応溶液からこの付加物を析出せしめて取得、トルエン洗浄することにより、他のトルエン溶解性の不純物を容易に除去し得る。また、トルエンに対する溶解度が低いのでこの溶媒和物をトルエン反応液から高い収率で取得できる。

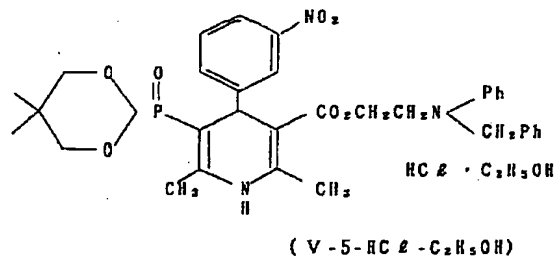
(以下、余白)



また、式 VI-5-トルエンを経由することにより純度の高い式 I-5、IV-5-HCl および V-5-HCl · C2H5OH 等（下記の式を参照）



(以下、余白)



を取得するのが容易になる。

式 VI の溶媒和物を、例えば酢酸エチルまたはエタノールから再結することにより、溶媒和していない式 I の化合物が得られる。この実例として、式 VI-5-トルエンのトルエン付加物を酢酸エチルまたはエタノール中で再結すると式 I-5 の化合物が取得される例がある。（実施例 25 を参照）

式 VI-5-HCl の塩酸塩の結晶形には、α、β、γ 型の 3 種類がある。これらの結晶形の相互間の差異は、実施例 27 と 28 に記載した取得法の差異によって示される。また、X 線回折図の差異によっても示された。現時点では、これら 3 種の結晶形の薬理上の差異は見出されていない。

本発明化合物は、後記の降圧試験の結果から明らかのように血管拡張作用があるので乳動物の狭心症、脳血行障害、高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロビリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形たとえばスプレーに適したエアゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1～99.5%、好ましくは約0.5～95%を含有する。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

(実験例、実施例、製剤例)

以下に本発明を実施例、試験例および製剤例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。なお、下記構造式中のPhはフェニル基を意味する。

#### 試験例1. 降圧試験

自然発症高血圧ラット(SHR)に対し、被検化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非観血的に測定した。血圧の変化を投与前に対する変化率(降下率)として表1に示した。

(以下、余白)

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

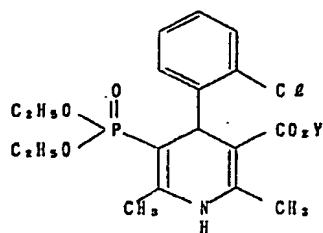
本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.0001～10mg、好ましくは0.0005～1mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当り活性成分0.001～100mgである。また、膣、直腸等内に坐薬の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.001～200mg、好ましくは0.005～100mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1～10%好ましくは0.1～2%である。これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日当り2回以上に分けて投与することができる。

表 1

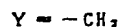
| 被検化合物<br>の実施例No. | 投与量<br>(mg/kg) | 投与後の血圧の変化(%) (降下率) |     |     |     |
|------------------|----------------|--------------------|-----|-----|-----|
|                  |                | 2時間                | 4時間 | 6時間 | 8時間 |
| 対象化合物1*          | 60             | 22                 | 9   | 3   | —   |
| 対象化合物2*          | 30             | 18                 | 7   | 6   | —   |
| 実施例3の塩酸塩         | 5              | 7                  | 23  | 23  | 14  |
| 実施例4の塩酸塩         | 10             | 34                 | 33  | 33  | 22  |
| 実施例5の塩酸塩         | 10             | 14                 | 32  | 27  | 15  |
| 実施例8の塩酸塩         | 5              | 24                 | 32  | 28  | 30  |
| 実施例11の塩酸塩        | 10             | 15                 | 33  | 35  | 30  |
| 実施例12の塩酸塩        | 5              | 24                 | 31  | 28  | 25  |
| 実施例14の塩酸塩        | 20             | 15                 | 38  | 37  | 22  |
| 実施例16の塩酸塩        | 10             | 32                 | 40  | 37  | 10  |
| 実施例19の塩酸塩        | 10             | 12                 | 18  | 28  | 15  |
| 実施例20の塩酸塩        | 15             | 27                 | 31  | 34  | 17  |

(以下、余白)

\*対象化合物の構造（特開昭60-69089記載の化合物）



に於いて、対象化合物 1



対象化合物 2



以上のように、本発明化合物は特開昭60-69089に記載された具体的化合物（対象化合物）に比較し、活性、持続性ともに著しく優れていることが明らかである。

#### 試験例 2. 毒性試験

4週令の雄性ddY系マウス3～5匹に被検化合物を0.5%-MC（メチルセルロース）水溶液に

表 2 経口急性毒性とカルシウム拮抗作用

| 試験化合物<br>実施例の化<br>合物の塩酸塩 | pLD <sub>50</sub> | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg) |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|
| 3                        | 7.21              | —                           |
| 4                        | 7.92              | >300                        |
| 5                        | 8.17              | >600                        |
| 11                       | 6.66              | —                           |
| 14                       | 6.90              | >300                        |
| 16                       | —                 | >300                        |
| 19                       | 6.98              | >300                        |
| 20                       | 8.17              | >600                        |
| 23                       | —                 | >300                        |

#### 実施例 1.

5-（2,2-シメチルプロピレンジオキシホスフィニル）-2,6-ジメチル-4-（3-ニトロフェニル）-3-カルボン酸 2-（N,N-ジフェニル）-アミノエチルエステルの合成

α-アセチル-（3-ニトロステリル）-ホスホン酸 2,2-ジメチルプロピレン環状エステル

懸濁して、胃ゾンデで経口投与して7日間観察した。LD<sub>50</sub>値を表2に示した。

#### 試験例 3. カルシウム拮抗作用

モルモット摘出盲腸紐を栄養液中に1gの張力をかけてつるし、安定するを待つ。栄養液をカルシウムフリー高カリウム溶液に置換し10～20分後塩化カルシウム10mMを加えて収縮させ、張力が安定してから被検薬を累計的に投与し、50%弛緩させるのに必要な被検薬の濃度LD<sub>50</sub>(M)を求め、その逆対数根(pLD<sub>50</sub>)を算出した。その結果を表2に記載した。（以下、余白）

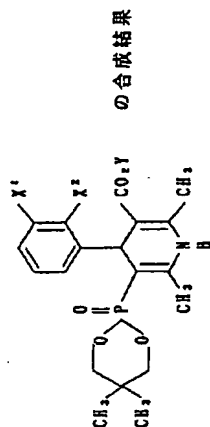
1.0gと3-アミノクロトン酸2-（N,N-ジフェニル）-アミノエチルエステル0.89gをトルエン20mlに溶解して10時間還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル：エタノール=9：1（v/v））に付して表記化合物0.81g（収率44%）を得た。

同様な方法で実施例2～24の化合物を合成した。得られた化合物の構造、収率、性状およびマスペクトルデータを表3～7に記載した。

（以下、余白）

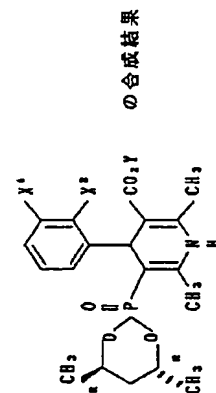


表 3



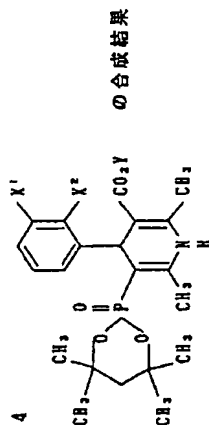
| 実施例<br>No. | X'                            | X''                           | Y   | 収 率<br>(%) | 性 状              | M S : m/e(強度比)                                   |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|---|------------|------------------|--|
| 1          | NO <sub>2</sub>               | H                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<Ph<br>Ph                 | 44         | 黄色油状物            | 182(44), 195(100),<br>617(6, M <sup>+</sup> )    |
| 2          | H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | "   | 70         | 黄色油状物            | 182(51), 195(100),                               |
| 3          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | "   | 68         | 黄色固体<br>mp 131°C | 182(29), 195(100),<br>640(5, M <sup>+</sup> )    |
| 4          | H                             | NO <sub>2</sub>               | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<CH <sub>2</sub> Ph<br>Ph | 59         | 黄色固体<br>mp 117°C | 196(100), 209(90),<br>629(10, M <sup>+</sup> -2) |
| 5          | NO <sub>2</sub>               | H                             | "   | 45         | 黄色固体<br>mp 155°C | 196(61), 209(100),<br>631(7, M <sup>+</sup> )    |

表 5



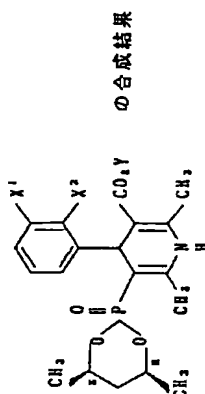
| 実施例<br>No. | X'                            | X''                           | Y   | 収 率<br>(%) | 性 状    | M S : m/e(強度比)                                |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|---|------------|--------|---|
| 17         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<CH <sub>2</sub> Ph<br>Ph | 39         | 淡黄色油状物 | 91(70), 223(100),<br>654(6, M <sup>+</sup> )  |
| 18         | NO <sub>2</sub>               | H                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<CH <sub>2</sub> Ph<br>Ph | 34         | 黄色油状物  | 91(76), 223(100),<br>645(5, M <sup>+</sup> )  |
| 19         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | "   | 46         | 黄色油状物  | 91(67), 223(100),<br>668(2, M <sup>+</sup> )  |
| 20         | NO <sub>2</sub>               | H                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<CH <sub>2</sub> Ph<br>Ph | 81         | 黄色油状物  | 91(26), 209(100),<br>631(11, M <sup>+</sup> ) |

表 4



| 実施例<br>No. | X'              | X'' | Y   | 収 率<br>(%) | 性 状   | M S : m/e(強度比)                               |
|------------|-----------------|-----|---|------------|-------|--|
| 14         | NO <sub>2</sub> | H   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<CH <sub>2</sub> Ph<br>Ph | 40         | 黄色油状物 | 196(100), 495(5),<br>673(2, M <sup>+</sup> ) |
| 15         | NO <sub>2</sub> | H   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<CH <sub>2</sub> Ph<br>Ph | 37         | "     | 210(100), 582(59),<br>656(2)                 |
| 16         | NO <sub>2</sub> | H   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N<CH <sub>2</sub> Ph<br>Ph | 69         | "     | 81(100), 196(93),<br>481(15)                 |

表 6



の合成結果

| 実施例<br>No. | X <sup>1</sup>  | X <sup>2</sup> | Y  | 収率<br>(%) | 性 状              | MS : m/e (強度比)                                |
|------------|-----------------|----------------|--|-----------|------------------|---|
| 21         | NO <sub>2</sub> | H              | $\text{-CHCH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)}_2$          | 53        | 黄色固体<br>mp 183°C | 91(33), 223(100),<br>644(10, M <sup>+</sup> ) |
| 22         | NO <sub>2</sub> | H              | $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)}_2$ | 46        | 黄色油状物            | 91(29), 209(100),<br>631(10, M <sup>+</sup> ) |

特に、実施例27に記載のIV-5-HCは、後述する試験結果から明らかな様に血圧を緩徐に低下させ、しかもその作用の持続時間が長いという優れた特長を有している。

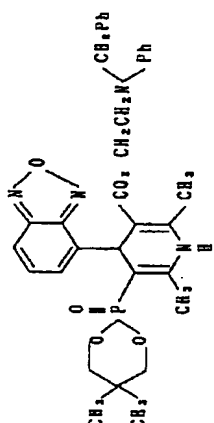
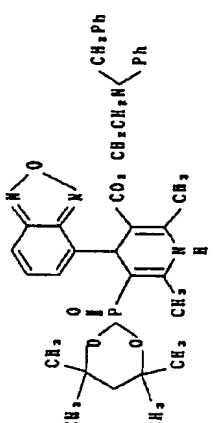
また、この化合物は血管に対する選択性が高く、心筋収縮力に対する影響が少ない上、安全性が高い。

また、この化合物は用量依存的な利尿作用を示す。

また、耐性発現による降圧効果の減弱は認められない等、抗高血圧薬として極めて優れた特長を有していることがわかった。

(以下、余白)

表 7 その他の合成結果

| 実施例<br>No. | 化 学 構 造 式   | 収 率<br>(%) | 性 状              | MS : m/e<br>(強度比)                                |
|------------|---|------------|------------------|--|
| 23         |   | 54         | 黄色固体<br>mp 111°C | 91(100),<br>196(37),<br>628(1, M <sup>+</sup> )  |
| 24         |  | 49         | 黄色油状物            | 196(100),<br>538(10),<br>656(2, M <sup>+</sup> ) |

#### (試験例と効果、実施例、製剤例)

以下に、化合物I-5と化合物IV-5-HCを試験例と効果、実施例および製剤例により更に具体的に説明する。なお、下記構造式中のPhはフェニル基を意味する。

#### (試験例と効果)

##### (1) 降圧作用

実施例27の方法で合成した化合物(7体)(以下化合物Aという)をPEG-400:H<sub>2</sub>O=3:1(v/v)の溶媒に溶解し、一群8匹の雄性自然発症高血圧ラット(SHR)に経口投与(10mg/kg)した。血圧の測定は、tail-cuff法(理研開発製、PS-100を使用)で行った。

対照薬として塩酸ニカルジピン(Nicardipine Hydrochloride)の結果も合わせて記載した。

試験結果を第1図に示した。

第1図から化合物Aは血圧を緩徐に低下させ、しかもその作用の持続時間が長いことが判る。

(以下、余白)

## (2) 心筋・血管選択性

## 摘出血管に対する作用

50 mM塩化カリウムで収縮を惹起した摘出ウサギ大動脈標本に対し化合物Aは対照のニフェジピン(nifedipine)、塩酸ニカルジピンに比べ明らかに緩徐な弛緩作用を示し、また洗浄による回復も著しく遅かった。一方摘出ウサギ大動脈標本に、塩化カルシウムを累積的に投与することにより得た収縮反応に対し、化合物A、塩酸ニカルジピンおよびニフェジピンは拮抗作用を示した。特に化合物Aは、標本との前処理時間を延長すると一層強い拮抗作用を示した。

表8に塩化カルシウムの用量-作用曲線を2倍だけ高濃度側に平行移動させるのに要する各化合物のモル濃度の逆対数(pA<sub>2</sub>)を示した。

(以下、余白)

表8

| 化合物      | 1時間  | 前処<br>理時間<br>3時間 | 時間<br>6時間 |
|----------|------|------------------|-----------|
| 化合物A     | 8.63 | 9.17             | 9.33      |
| ニフェジピン   | 8.60 | —                | —         |
| 塩酸ニカルジピン | 9.68 | —                | 9.70      |

上記試験結果により、化合物Aは摘出血管においてすぐれたカルシウム拮抗作用を有し、この摘出血管における反応より、化合物Aが緩徐で持続の長い降圧作用を示すことが期待される。

## 心筋に対する作用

摘出モルモット心筋に対する作用を検討した。心拍動数は右心房筋の自動拍動を計数し、心筋収縮力は矩形波電気刺激による左心房筋の収縮力を測定することにより求めた。表9に化合物適用3時間後の心拍動数および心筋収縮力の抑制率を示した。

(以下、余白)

表9

| 化合物          | 心拍<br>動数抑制率(%)                                       | 心筋収縮力<br>抑制率(%)                                      |
|--------------|--|--|
| 化合物A         | 10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>11.6<br>60.4 | 10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>23.1<br>80.2 |
| 塩酸<br>ニカルジピン | 10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>11.3<br>50.0 | 10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>43.5<br>80.2 |

上記試験結果より化合物Aは心拍動数に対し、対照の塩酸ニカルジピンと同程度の抑制作用を示したが、心筋収縮力に対しては塩酸ニカルジピンに比べ非常に弱い抑制作用を示した。

以上の結果より化合物Aは血管に対する選択性が高く心筋収縮力にほとんど影響をおよぼさないことが期待される。

## (3) 急性毒性

4週令の雄性 ddY系マウス3匹または6週令の雄性SD系ラット5匹に化合物Aを0.5% - MC (メチルセルローズ) 水溶液に懸濁し、胃ゾンデで経口投与した。投与7日後までの死亡例を観察した。その結果を表10に示した。

(以下、余白)

表10

| 試験動物    | 薬量<br>(mg/kg) | 化合物A<br>死亡数<br>試験数 | 塩酸ニカルジピン<br>死亡数<br>試験数 |
|---------|---------------|--------------------|------------------------|
| ddY系マウス | 300           | 0/3                | 0/3                    |
| "       | 424           | 0/3                | 1/3                    |
| "       | 600           | 0/3                | 3/3                    |
| SD系ラット  | 600           | 0/5                | 2/5                    |
| "       | 1200          | 0/5                | 2/5                    |
| "       | 2400          | 0/5                | 5/5                    |

以上の様に化合物Aは安全性が高いことがわかる。

## (4) 利尿作用

投与18時間前より絶食した雄性SHR(10~11週令)を用いた。被験化合物を経口投与後ただちに生理食塩水(0.9%NaCl液)25 ml/kgの負荷経口投与を行ない、投与10時間後までの尿を採取した。尿中ナトリウム含量は蛍光光度計(FPF-3A, 平沼製作所製)により測定した。その結果を表11に示した。(以下、余白)

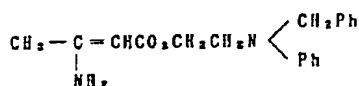
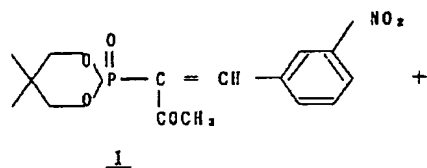
表 1 1

| 被験化合物                 | 薬量<br>(mg/kg) | 尿量<br>(ml/rat) | 尿中ナトリウム含量<br>(mEq/rat) |
|-----------------------|---------------|----------------|------------------------|
| 対照群                   | —             | 4.7            | 0.73                   |
| 化合物 A                 | 10            | 7.9            | 1.02                   |
| “                     | 20            | 15.3           | 1.25                   |
| フロセミド<br>(Furosemide) | 20            | 7.7            | 1.02                   |

上記データより化合物 A は利尿薬フロセミドより強力な利尿作用と尿中ナトリウム排泄促進作用を有していることがわかる。

(実施例)

実施例 2 5



エチルエステル (3) のトルエン 1 分子溶媒和物が結晶として得られた。

黄色結晶, 収量 23.6 g (収率 85%)

3 は、トルエンの他にベンゼンとも溶媒和物を生成した。また、キシレン類とも溶媒和物を生成すると予想される。

また、これらの溶媒和物を酢酸エチル、エタノールなどから再結晶すると、溶媒 (トルエンまたはベンゼン) を溶媒和していない化合物が得られた。溶媒和していない化合物の融点と吸収スペクトルを下記した。

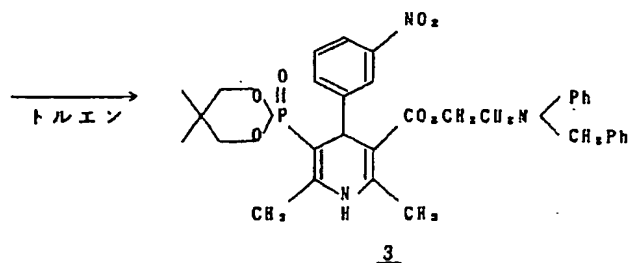
mp 156 ~ 158 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.66 (3H, s), 0.99 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.3 (3H, d, J=2.5Hz), 3.5 ~ 3.7 (4H, m), 4.1 ~ 4.4 (4H, m), 4.51 (2H, s), 4.9 (1H, d, J=10.9Hz), 6.47 (1H, d, J=4.2Hz), 6.67 (3H, m), 7.1 ~ 7.35 (8H, m), 7.58 (1H, d, J=6.6Hz), 7.96 (1H, m), 8.07 (1H, t, J=1.9Hz)

実施例 2 6

実施例 2 5 で得られた 3 の 1 トルエン溶媒和物 19



α-(3-ニトロベンジリデン)-アセトニルホスホン酸 2,2-ジメチルプロピレンエステル  
(1) 13 g と 3-アミノクロトン酸 2-(N-ベンジル-N-フェニル)アミノエチルエステル  
(2) 11.9 g をトルエン 100 g に混合し、共沸脱水法により生成する水を除去しながら 2 時間還流した。反応液を室温まで冷却すると、5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナ-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 2-オキシド 2-(N-ベンジル-N-フェニル)アミノ

3.1g をエタノール 996 g に加熱溶解し、21% 塩酸-エタノール液 51 g を加えた。これを室温まで冷却すると 3 の塩酸塩の 1 エタノール溶媒和物 185.2 g (収率 97.2%) が得られた。

黄色結晶

mp 149 ~ 155 °C (分解)

実施例 2 7

実施例 2 5 で得られた 3 の 1 トルエン溶媒和物 135 g をアセトン 783 g に加熱溶解し、35% 塩酸 21.4 g をゆっくり滴下した。滴下終了後、反応液を室温まで冷却すると 3 の塩酸塩 121.6 g (収率 97.6%) が得られた。

帯緑黄色針状晶 (γ 体) (化合物 A)

mp 149 ~ 156 °C (分解)

実施例 2 8

実施例 2 7 で得られた結晶を、エタノール:クロロホルム = 1 : 9 (v/v) に溶解し、溶媒を留去した。残渣をアセトンに溶解して室温に静置すると結晶形の異なる 3 の塩酸塩 (α 体) が得られた。α 体は加熱 (70 °C) することで異なる結晶形 (β 体) に

転移させることができた。

#### 実施例 29

実施例 25 で得られた 3 のトルエン付加物 7.24g をアセトニトリル 30 g に加熱溶解し、35%塩酸 2 g を加えて室温まで冷却して、5 時間放置すると 3 の塩酸塩の 1 アセトニトリル溶媒和物 4.52 g (収率 63.8%) が得られた。

黄色結晶 mp 149 ~ 156 °C (分解)

本化合物を 70 °C で加熱するとアセトニトリルが脱離して  $\beta$  体の結晶が得られた。

(製剤例)

(注) 化合物 A は実施例 27 の  $\gamma$  体を意味する。

#### 製剤例 1 : 錠剤

成分 (1,000 錠)

|              |          |
|--------------|----------|
| 化合物 A        | 20.0 (g) |
| 乳糖           | 70.0     |
| コーンスターチ      | 25.0     |
| 微結晶セルロース     | 25.0     |
| ポリビニルピロリドン   | 8.0      |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.0      |

96% エタノール 10.0

p-オキシ安息香酸メチル 0.03

蒸留水 全量 100.0g にする量

100.0

白糖および化合物 A を 50 g の温水に懸濁した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量 100.0 g にした。

#### 製剤例 4 : 散 剤

|          |         |
|----------|---------|
| 化合物 A    | 1.0 (g) |
| 乳糖       | 88.0    |
| 微結晶セルロース | 10.0    |
| メチルセルロース | 1.0     |

100.0

上記の成分分量を計り、V 型混合機に入れ均一に混合した。

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図は、化合物 A と塩酸ニカルジビンの降圧作用を示す。

150.0

上記成分分量を計り、V 型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は 150 mg である。

#### 製剤例 2 : カプセル剤

成分 (1,000 カプセル)

|              |          |
|--------------|----------|
| 化合物 A        | 20.0 (g) |
| コーンスターチ      | 65.0     |
| 微結晶セルロース     | 60.0     |
| ステアリン酸マグネシウム | 5.0      |

150.0

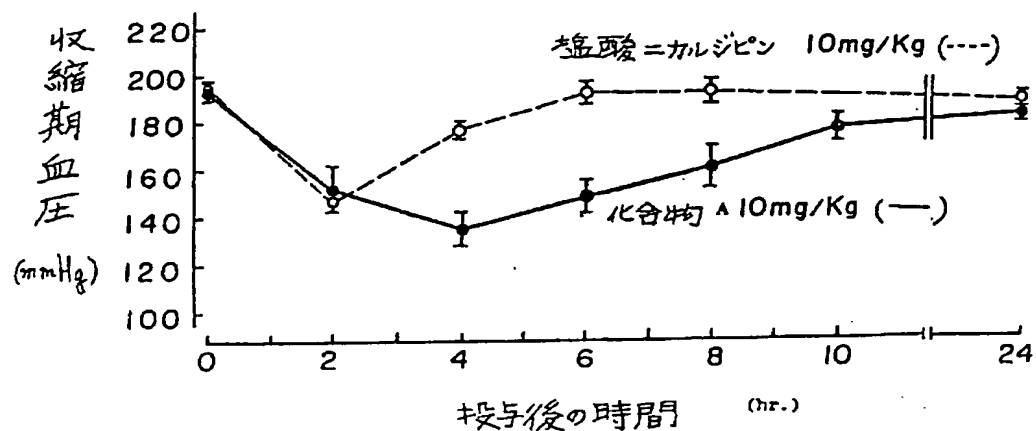
上記成分分量を計り、V 型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1 カプセル当りの内容物は 150 mg である。

#### 製剤例 3 : シロップ剤

成分 (2 % 液)

|       |         |
|-------|---------|
| 化合物 A | 2.0 (g) |
| 白糖    | 30.0    |
| グリセリン | 5.0     |
| 香味剤   | 0.1     |

第 1 図



第1頁の続き

⑤Int.Cl.4

A 61 K 31/675

識別記号

ABU  
ADD

庁内整理番号

優先権主張

②昭61(1986)11月25日③日本(JP)④特願 昭61-280159

⑦発明者

増田

幸則

埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社  
社生物化学研究所内